

10-
66-

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

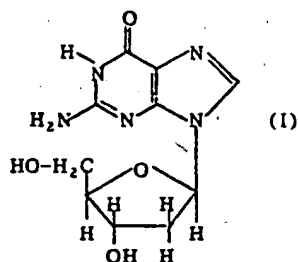
**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

85-077283/13 802 D16 HOKR 28.07.83
 HOKURIKU PHARM KK *J6 0028-929-A
 26.07.83-JP-136734 (14.02.85) A51k-31/70 C07h-19/17
 Remedy for peptic ulcer - contg. 2'-deoxyguanosine

8(4-B3, 12-E8) D(5-C6) 2

140

C85-033669 Use of 2'-deoxyguanosine of formula (I) for treating peptic ulcers is new:



(I) is a known cpd.

ADVANTAGE

(I) has low toxicity. LD₅₀ (peroral; mouse) > 10,000 mg./kg.

ACTIVITY

The preventive effect of (I) against stress ulcers in rats is as follows:

	Peroral dose (mg./kg.)	Total ulcer length (mm.)	Inhibition (%)
Control	-	41.3 ± 3.46	-
(I)	25	23.1 ± 6.43	44

PREPARATION

(I) may be isolated from *Bacillus natts* H61 (see "Example").

EXAMPLE

Bacillus natts H61 (stock strain) was cultured, and the cultured medium was extd. with isopropanol, to obtain an isopropanol extract (270g.). This fraction (90g.) was dissolved in water (1 l.), and the resulting soln. was extd. with butanol, to obtain a butanol extract. This was subjected to

J60023929-A*

© 1985 DERWENT PUBLICATIONS LTD.

128, Theobalds Road, London WC1X 8RP, England

US Office: Derwent Inc. Suite 500, 6845 Elm St. McLean, VA 22101

Unauthorised copying of this abstract not permitted.

silicagel column chromatography, with a developer of CH_2Cl_2 /methanol, to obtain an S-fraction (3.29g.).

The S-fraction was dissolved in methanol, and the methanol-soluble part was subjected to Sephadex LH-20 column-elution with methanol, to obtain an L-fraction (513 mg.).

The L-fraction was dissolved in water, and the soln. was then subjected to XAD-4 column-elution with 50% methanol, to obtain an X_1 -fraction (103 mg.).

The X_1 -fraction was then further subjected to XAD-4 column-elution with 5% methanol, to obtain an X_2 -fraction (49g.). This was subjected to high speed column chromatography (YMC-Pack S-343) with 5% methanol, to obtain 18 mg. (1).(4ppW9LHDwgNo0/0).

J60028929-A

© 1985 DERWENT PUBLICATIONS LTD.

128, Theobalds Road, London WC1X 8RP, England

US Office: Derwent Inc. Suite 500, 6845 Elm St. McLean, VA 22101

Unauthorised copying of this abstract not permitted.

⑨ 日本国特許庁 (J P)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭60-28929

⑤ Int. Cl.
A 61 K 31/70
// C 07 H 19/173

識別記号
A C L

庁内整理番号
6664-4C
7252-4C

④ 公開 昭和60年(1985)2月14日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 2'-デオキシグアノシンを有効成分とする消化性潰瘍治療剤

⑯ 特 願 昭58-136734

⑰ 出 願 昭58(1983)7月28日

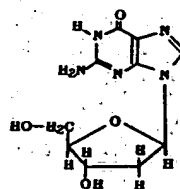
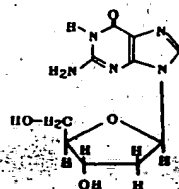
⑱ 発 明 者	伊 藤	安 夫	勝山市元町3-11-14
⑱ 発 明 者	亀 田	幸 彦	金沢市田上2丁目24
⑱ 発 明 者	桶 崎	英 一	勝山市旭町2-6-63
⑱ 発 明 者	牧 野	栄 一	勝山市遅羽町大袋9-28
⑱ 発 明 者	加 藤	日 出 男	福井市乾徳3-5-8
⑰ 出 願 人	北陸製薬株式会社		勝山市立川町1丁目3-14

1. 発明の名称

2'-デオキシグアノシンを有効成分とする消化性潰瘍治療剤

2. 特許請求の範囲

式



(1)

で知られる2'-デオキシグアノシンを有効成分とする新規な消化性潰瘍治療剤に関するものである。

近年、消化性潰瘍治療剤としては、

1. 胃酸分泌抑制剤、

2. 胃酸分泌促進剤、

3. 胃酸分泌調節剤、

4. 胃酸分泌抑制剤、

5. 胃酸分泌促進剤、

6. 胃酸分泌調節剤、

7. 胃酸分泌抑制剤、

8. 胃酸分泌促進剤、

9. 胃酸分泌調節剤、

10. 胃酸分泌抑制剤、

11. 胃酸分泌促進剤、

12. 胃酸分泌調節剤、

産物に優れた抗腫瘍作用があることを見出し、且つその活性成分を単離、精製して前記式(1)で示される2'-デオキシグアノシンを得、この物が優れた抗腫瘍作用を有し、医薬として極めて有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明の消化性腫瘍治療剤中の有効成分である前記式(1)で示される2'-デオキシグアノシンは、生体組織内において、ガンベタ質の合成を支配し、遺伝情報の伝達を受け持つところのDNA(デオキシリボ核酸)の構成成分であるヌクレオシドと呼ばれるものの1つとして知られている公知の物質である。

従来、前記式(1)で示される2'-デオキシグアノシンの薬理作用については、たとえば、白血肉腫の増殖抑制作用[*Mol. Pharmacol.*, 12, 177 (1976)], *Cancer Biochem. Biophys.*, 1, 211 (1976)], *Cancer Res.*, 41, 4693 (1981)], Tリンパ球に対する細胞毒性[*Science*, 214, 1187

(1981)], ニュータ細胞の分裂阻害作用[*Experientia*, 30, 1010 (1974)], あるいは、サイクリックGMPホスホジエステラーゼ阻害作用[*Biochem. Pharmacol.*, 28, 1107 (1979)], デオキシシタジンチナーゼ阻害作用[*J. Biol. Chem.*, 245, 2276 (1970)], α -ジヒドロオキダーゼ阻害作用[*Biochem. Biophys. Acta*, 81, 150 (1964)]等の酵素阻害作用が報告されているが、2'-デオキシグアノシンが抗腫瘍作用を有していることは何ら知られていなかった。然るに、本発明者らが、ナトリウム代謝産物について鋭意研究した結果、抗腫瘍活性成分として前記式(1)で示される2'-デオキシグアノシンを単離し、且つ2'-デオキシグアノシンが消化性腫瘍治療剤として極めて有効であることを見出し、本発明を完成するに至ったものである。

本発明の消化性腫瘍治療剤中の有効成分である前記式(1)で示される2'-デオキシグアノ

シンは、たとえば、*Chem. Ber.*, 93, 140 (1960), ドイツ特許第1035143号等に記載されている方法により製造できるが、本発明者らが単離した如く、微生物の代謝産物中より得ることができ、その取得方法については以下製造例により説明する。その際使用する微生物としては、たとえばバチルス・ナットウH61(*Bacillus natto* H61)が挙げられ、これは既に工業技術院微生物工業技術研究所に受託番号第1-23号(F.R.M. P-7123)として蓄蔵されているものである。

製造例

バチルス・ナットウH61の培養液を、 α -ジヒドロオキダーゼ阻害剤として用いる。

化ナトリウム3g、水20g及び水1g：滅菌後のpH7)を81枚の平板培地としたものに2μずつ接種し、32°で2日間培養する。培養終了後、培養した菌体をかき集め、次いでかき集めた菌体をイソプロペノールで抽出する。イソプロペノール抽出物を減圧乾燥して、1分間1.5gを得る。同様の操作を18回くり返し、1分間2.70gを得る。

得られた1分間2.70gを、 α -ジヒドロオキダーゼ阻害剤として用いる。

バチルス・ナットウH61の培養液を、 α -ジヒドロオキダーゼ阻害剤として用いる。

部をセフデックス LH-20 カラム (50 mm × 580 mm) にかけ、メタノールで溶出し、溶出量 1200~2000 ml の分画を集め、減圧乾燥して 1 分画 51.8 mg を得る。1 分画を水に溶解後、水で調整した XAD-4 カラム (20 mm × 260 mm) にかけ、水 2.5 l で溶出後、50% メタノール 1 l で溶出し、50% メタノール溶出部を減圧乾燥して X₁ 分画 10.3 mg を得る。X₁ 分画を更に、5% メタノールで調整した XAD-4 カラム (20 mm × 150 mm) にかけ、5% メタノールで溶出し、溶出量 80~600 ml の分画を集め、減圧乾燥して X₂ 分画 4.9 mg を得る。X₂ 分画を高速度液体クロマトカラム (YMC-C-Pack S-843, 20 mm × 250 mm) にかけ、5% メタノール (流速 9.9 ml/分) により溶出し、溶出 4.6~5.2 分の分画を集め、減圧乾燥して 2-デオキシダノシン 1.8 mg を得る。水から再結晶して無色粉末 1.0 mg を得、このものは既製の 2-デオキシダノシンと IR, MS スペクトルおよびシリカ

ゲル薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィーにて同定した。

本発明の消化性潰瘍治療剤中の有効成分である前記式 (I) で示される 2-デオキシダノシンは、極めて優れた抗潰瘍作用を有しているが、以下実験例 1 及び 2 においてその作用を示す。

実験例 1

〔胃門結紮潰瘍に対する作用〕

4.8 時間絶食させた体重 180~210 g のウスター系雄性ラットを 1 群 8 匹使用し、エーテル麻酔下で Shayらの方法 (Gastroenterology, 5, 43 (1946)) に従って胃門部を結紮した。絶食、絶水下で 10 時間放置後エーテルで致死せしめ、摘出した胃を 1% ホムマリシで 10 分間固定する。胃門部に発生した潰瘍を、Adami の方法 (Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 147, 113 (1960)) に従って、

下記の 6 段階の潰瘍係数を用いて評価した。尚、観察後は生理食塩水に懸濁させ、胃門結紮直後に十二指腸内に投与した。比較薬物として、本発明の 2-デオキシダノシンと類似した構造を有するスクレオシドであるダノシン、及び市販の抗潰瘍剤であるシメタジンを用了。結果は表 1 に示した通りである。2-デオキシダノシンは、いずれの比較薬物よりも強い抗潰瘍作用を有していることが得る。

0: 同定なし

1: 1~3 個の小潰瘍 (直径 3 mm 以下)

2: 3 個以上の小潰瘍又は大潰瘍

3: 1 個の大潰瘍と 3~5 個以上の小潰瘍

4: 5~6 個の大潰瘍

5: 穿孔潰瘍

実験例 2

〔ストレス潰瘍に対する作用〕

体重 240~260 g のドンリウ系雄性ラットを 1 群 8 匹使用し、高木らの方法 (Japan J. Pharmacol., 18, 9 (1968)) に従った。2.4 時間絶食後、ストレス潰瘍形成のための拘束ケージ (東大薬作製) に収容し、水温 23° の水浴に胸部まで浸した。7 時間水浸後エーテルで致死せしめ、摘出した胃を 1% ホムマリシで 10 分間固定する。胃門部に発生した潰瘍の長さ (mm) を測定し、一匹あたりの長さの合計を潰瘍係数とする。観察後 2-デオキシダノシン、ダノシン、シメタジン、生理食塩水をそれぞれ 10 ml ずつ投与した。

薬剤名	投与量 (mg/kg)	潰瘍係数	死亡率 (%)
2-デオキシダノシン	10	0.125	0
ダノシン	10	0.375	0
シメタジン	10	0.375	0
生理食塩水	10	0.375	0

実験例3

〔急性毒性試験〕

体重24~28gのdd_y系雄性マウスを1群10匹使用し、経口投与で行なった。LD₅₀値は投与後7日間の死亡率より、Litchfield-Wilcoxon法により算出した。被検薬は、0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させ、0.2ml/10gの割合で投与した。結果は表3の通りである。

表3

投与方法	LD ₅₀ mg/kg
経口	>10000